

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年9月15日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/085835 A1

(51) 国際特許分類⁷: G01N 30/48, B01J 20/24, G01N 30/88

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003572

(22) 国際出願日: 2005年3月3日 (03.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-060152 2004年3月4日 (04.03.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5908501 大阪府堺市鉄砲町1番地 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 鏡原 泰広 (KAGAMIHARA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現1-14-14-402 Ibaraki (JP).
村上 達史 (MURAKAMI, Tatsushi) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現1-14-14-402 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷 聰, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花町ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

A1

(54) Title: SEPARATING AGENT FOR OPTICAL ISOMER

WO 2005/085835

(54) 発明の名称: 光学異性体用分離剤

(57) Abstract: Disclosed is a separating agent for optical isomers which exhibits stable separating performance while having high optical resolving power and sufficient solvent resistance at the same time. Specifically disclosed is a separating agent for optical isomers wherein an optically active polymer compound such as cellulose or amylose is supported by a carrier such as a silica gel through chemical bonding. The separating agent for optical isomers has a specific surface area of 10-150 m²/g and an average particle diameter of 1-100 μm.

(57) 要約: 安定した分離性能を有し、高い光学分割能力と十分な耐溶剤性を兼ね備えた光学異性体用分離剤を提供する。シリカゲル等の担体に、セルロース、アミロース等の光学活性高分子化合物が化学結合により担持された、比表面積が10~150m²/gで、かつ平均粒径が1~100μmである光学異性体用分離剤である。

明 細 書

光学異性体用分離剤

技術分野

[0001] 本発明は光学異性体用分離剤に関し、特に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に好適に用いられる光学異性体用分離剤に関する。

背景技術

[0002] 従来から、多糖類やその誘導体、例えばセルロースやアミロースのエステル又はカルバメート誘導体が高い光学分割能力を示すことはよく知られている。また、これらをシリカゲル上に物理的に吸着、担持させたクロマトグラフィー用分離剤が幅広い光学分割能、高い段数、耐久性を示す優れた分離剤であることもよく知られている(非特許文献1)。

[0003] しかし、これらの分離剤は、多糖誘導体をシリカゲルに物理的な吸着によって担持させているため、多糖誘導体を溶解させる溶剤を移動相等に使用することができず、分離条件選択に制約があった。また、試料を溶解する溶剤にも制限があり、移動相として使用可能な溶剤に対して溶解性の小さい試料では、特にクロマト分取時において大きな短所があった。更に分離剤に強く吸着する汚染物質の洗浄においても、洗浄液が制限されるという欠点があった。これらの点から多糖誘導体を担持した分離剤で、耐溶剤性を兼ね備えた分離剤が求められていた。

[0004] このような問題を解決するために、多糖誘導体を担体上で固定化させる方法がこれまでにも提案されている。

[0005] 例えば特許文献1においては、多糖類の水酸基部位にエステル結合又はウレタン結合を介してビニル基を導入した多糖誘導体を、ビニル基を導入した多孔質担体に対して直接共重合させた光学異性体用分離剤が開示されている。

[0006] また、本発明者らにあっても、先に特許文献2において、インシアネット誘導体を介して多糖誘導体をシリカゲルに化学的に結合させることにより両者の安定性を確保する技術を開示し、更に特許文献3において、セルロース誘導体を担持したシリカゲル上でスチレン、ジビニルベンゼンをラジカル共重合させ、網掛けをして固定化する方

法を開示している。

[0007] しかし、これらの製法においては、同じ方法で製造した分離剤であっても、得られた分離剤の性能がばらつくことが多く、この点で改善の余地がある。

特許文献1:特開平4-202141号公報

特許文献2:特公平7-30122号公報

特許文献3:特開平11-171800号公報

非特許文献1:Y.Okamoto,M.Kawashima and K.Hatada,
J.Am.Chem.Soc.,106,5357,1984

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、安定した分離性能を有し、分離剤ごとのばらつきのない光学異性体用分離剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、課題の解決手段として、担体に光学活性高分子化合物が担持された、比表面積が $10\sim150\text{m}^2/\text{g}$ で、かつ平均粒径が $1\sim100\mu\text{m}$ である光学異性体用分離剤を提供するものである。

本発明は、上記分離剤を光学異性体の分離に用いる用途と上記分離剤を光学異性体混合物に接触し、異性体を取り出すことを含む光学異性体を分離する方法を提供する。

[0010] 本発明の分離剤における比表面積はBET法により測定されるものである。本発明の分離剤では、分離剤の比表面積と担体の比表面積は一致しない。

[0011] 本発明の分離剤における平均粒径は、電気抵抗法(コールターカウンター法)により測定されるものである。分離剤の平均粒子径は、担体に光学活性高分子化合物が担持されたものであるから、分離剤の平均粒径と担体の平均粒径とは完全には一致しないが、実質的には($1\mu\text{m}$ のオーダーでは)担体の粒子径と等しくなる。

発明の効果

[0012] 本発明の光学異性体用分離剤は、所定範囲の比表面積及び平均粒径に設定され

ているため、光学分割能力が高くかつ安定した分割能が発揮することができ、分離剤ごとのばらつきが殆どない。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明の光学異性体用分離剤に含まれる光学活性高分子化合物は、光学活性な置換基を有していないメタクリル酸エステル、メタクリル酸アミド、アクリル酸エステル、アクリル酸アミド、光学活性な置換基を有しているメタクリル酸エステル、メタクリル酸アミド、アクリル酸エステル、アクリル酸アミド、ポリスチレン、ポリアセチレン又はこれらの共重合体、多糖とその誘導体、ペプチド、蛋白質等を挙げができるが、特に不斉識別能力を有することで知られているメタクリル酸エステル、アクリル酸アミド、多糖とその誘導体、蛋白質等が望ましい。

[0014] これらの中でも、特に好適なものは多糖とその誘導体であり、合成多糖、天然多糖及び天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでもよいが、好ましくは結合様式の規則性の高いものが望ましい。

[0015] 多糖とその誘導体としては、 β -1,4-グルカン(セルロース)、 α -1,4-グルカン(アミロース、アミロペクチン)、 α -1,6-グルカン(デキストラン)、 β -1,6-グルカン(ブスツラン)、 β -1,3-グルカン(例えばカードラン、シゾフィラン等)、 α -1,3-グルカン、 β -1,2-グルカン(CrownGall 多糖)、 β -1,4-ガラクタン、 β -1,4-マンナン、 α -1,6-マンナン、 β -1,2-フラクタン(イヌリン)、 β -2,6-フラクタン(レバパン)、 β -1,4-キシラン、 β -1,3-キシラン、 β -1,4-キトサン、 α -1,4-N-アセチルキトサン(キチン)、フルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉も含まれる。これらの中でも、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 β -1,4-キシラン、 β -1,4-キトサン、キチン、 β -1,4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。

[0016] これらの多糖の数平均重合度(1分子中に含まれるピラノース又はフラノース環の平均数)は、好ましくは5以上、より好ましくは10以上であり、特に上限はないが、500以下であることが取り扱いの容易さの点で望ましい。

[0017] 多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基の一部に該水酸基と反応しうる官能基を有する化合物を、従来公知の方法でエステル結合又はウレタン結合させること

により誘導体化して得られる化合物を挙げることができる。ここでヒドロキシ基と反応し
うる官能基を有する化合物としては、イソシアノ酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸
ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシ化合物、アルデヒド、アルコール又はその
他脱離基を有する化合物であればいかなるものでもよく、これらの脂肪族、脂環族、
芳香族、ヘテロ芳香族化合物を用いることができるが、これらの化合物の中でも特に
、ハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基で置換されたフェニルイソシアナート
化合物が好適に用いられる。

[0018] 多糖誘導体として特に好ましいものは、1単糖当たり0.1個以上のエステル結合又
はウレタン結合を有する多糖のエステル又はカルバメート誘導体である。

[0019] 本発明の光学異性体用分離剤に含まれる担体としては、多孔質有機担体又は多
孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体とし
て適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子
物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラ
ス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアパタイトなどであり、特に好ましい担
体はシリカゲルである。

[0020] 担体の平均粒径は、 $1\text{ }\mu\text{m} \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $1\text{ }\mu\text{m} \sim 70\text{ }\mu\text{m}$ であり、平均孔径
は、好ましくは $100\text{ }\text{\AA} \sim 1500\text{ }\text{\AA}$ 、より好ましくは $250\text{ }\text{\AA} \sim 800\text{ }\text{\AA}$ である。担体の表面は、
残存シラノール基の影響を排除するために表面処理が施されていることが望ましい
が、表面処理が施されていなくてもよい。担体の粒径は、光学異性体用分離剤の粒
径と同一である。

[0021] 光学異性体用分離剤は、比表面積が $10 \sim 150\text{ m}^2/\text{g}$ 、好ましくは $10 \sim 100\text{ m}^2/\text{g}$ 、
更に好ましくは $20 \sim 70\text{ m}^2/\text{g}$ である。

[0022] 光学異性体用分離剤の比表面積と担体の比表面積は一致しておらず、光学異性
体用分離剤の比表面積は、担体の比表面積が増減されたものになる。

[0023] 例えば上記の3段階の数値範囲の上限値で説明すれば、比表面積が $150\text{ m}^2/\text{g}$ を
超える担体、 $100\text{ m}^2/\text{g}$ を超える担体、又は $70\text{ m}^2/\text{g}$ を超える担体を用いた場合は、
光学活性高分子化合物を担持させることで、それぞれの分離剤の比表面積を、 $150\text{ m}^2/\text{g}$ 以下、 $100\text{ m}^2/\text{g}$ 以下、又は $70\text{ m}^2/\text{g}$ 以下に減少させることにより、分離性能を

高めることができ、かつ安定させることができる。

[0024] 逆に、例えば上記の3段階の数値範囲の下限値で説明すれば、比表面積が $10\text{m}^2/\text{g}$ 未満の担体、又は $20\text{m}^2/\text{g}$ 未満の担体を用いた場合には、光学活性高分子化合物を担持させることで、それぞれの分離剤の比表面積を、 $10\text{m}^2/\text{g}$ 以上、又は $20\text{m}^2/\text{g}$ 以上に増加させることにより、分離性能を高めることができ、かつ安定させることができる。

[0025] 本発明において担体に光学活性化合物を担持させる方法は物理吸着でもよいが、担体と光学活性化合物が化学結合していることが好ましい。

[0026] 光学活性高分子化合物を担体に化学結合させる方法は公知であり(例えば、特開昭63-277149号公報、特開平4-202141号公報、特開2002-148247号公報参照)、担体にスペーサーを介して光学活性高分子化合物を化学結合させる方法(間接結合)、担体に光学活性高分子化合物を直接化学結合させる方法、担体及び/又は光学活性化合物に重合性官能基を導入して、担体と光学活性高分子化合物を重合させる方法等を挙げることができる。

[0027] 担体又はスペーサーに光学活性高分子化合物を化学結合させる結合様式としては、アミド結合、ウレタン結合、エステル結合、及びビニル結合等の重合基による重合での共有結合を挙げることができる。

[0028] 担体にスペーサーを介して光学活性高分子化合物を担持させる方法としては、(I)アミノ基、一置換アミノ基、水酸基またはメルカプト基を有する担体、又はこのような活性水素を有さない担体の場合には、アミノ基、一置換アミノ基、水酸基若しくはメルカプト基を含有する処理剤による処理を施した後の担体に、多官能のイソシアネート誘導体や酸クロライド誘導体等の多官能の反応性誘導体を反応させ、次いで同じくアミノ基、一置換アミノ基、水酸基又はメルカプト基等の活性水素を有する光学活性高分子化合物を反応させる方法、
(II)上記方法(I)とは逆に、前記多官能の反応性誘導体を先ず光学活性高分子化合物と反応させ、次いで担体と反応させる方法を挙げることができる。

[0029] 担体に直接光学活性高分子化合物を化学結合させる方法は、スペーサーを使用せずに、光学活性高分子化合物が有する官能基を直接担体に結合させる方法であ

り、例えば、重合性官能基を導入した光学活性高分子化合物を担体に担持させた後、重合させる方法、光学活性高分子化合物を担体に担持させた後、UVや γ 線等で重合させる方法を適用できる。 例えば、JP-A 8-59702、JP-A 11-171800、JP-A 2004-167343、JP-A 11-510193 を参照できる。

[0030] 本発明の所定の比表面積及び平均粒子径を有する光学異性体用分離剤は、平均粒径が $1\text{ }\mu\text{m} \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ (好ましくは $1\text{ }\mu\text{m} \sim 70\text{ }\mu\text{m}$)で、比表面積が $10 \sim 150\text{m}^2/\text{g}$ (好ましくは $10 \sim 100\text{m}^2/\text{g}$ 、更に好ましくは $20 \sim 70\text{m}^2/\text{g}$)である担体(但し、比表面積は前記範囲外でもよい。望ましくは、平均孔径が、好ましくは $100\text{\AA} \sim 1500\text{\AA}$ 、より好ましくは $250\text{\AA} \sim 800\text{\AA}$ のもの)を用い、実施例に記載した分離剤中の担持量(即ち、分離剤中の光学活性高分子化合物率)は $15 \sim 23\%$ の範囲に入るよう、担体と光学活性高分子化合物を結合させる方法を適用して製造することができる。分離剤中の糖結合比率を調整する方法としては、所定量の光学活性高分子化合物(糖)を分割し、溶媒中、1回又は複数回に分けて担体と接触させる方法を適用できる。

[0031] 本発明の光学異性体用分離剤は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー用の分離剤として有用であるが、特に液体クロマトグラフィー用の分離剤、更に好ましくは擬似移動床式クロマトグラフィー用の充填剤として用いることが好ましい。

実施例

[0032] 本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0033] 合成例1～7で得られた分離剤の比表面積の測定方法、

比表面積の測定法; BET多点法

測定装置: 高速比表面積・細孔径分布測定装置NOVA-1200(ユアサイオニクス(株)製)

前処理条件: 試料を測定セルに入れ、 60°C (真空中)で10分間脱気した。

吸着ガス: 窒素ガス

セルサイズ: スモールペレットセル 1.80cm^3 (ステム外径9mm)

測定項目: O. 1、O. 2、O. 3の吸着側3点

解析項目:BET1点、BET多点、ラングミュラーによる比表面積

測定回数:試料を替えて3回測定した。表示した比表面積は3回測定の平均値である。

[0034] 合成例8ー17で得られた分離剤の比表面積の測定方法、

比表面積の測定法:BET一点法

測定装置:BET比表面積測定装置 Macsorb(HM model-1201) (株)マウンテック製

前処理条件:試料を測定セルに入れ、標準ガス条件下(N2 30%、He70%)にて、75°Cで15分間脱気した。

測定原理:流動法(BET一点法)

吸着ガス:窒素ガス

[0035] 合成例1(比表面積が10ー150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径5 μm、比表面積25m²/g)10gとアミロース1.5gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体250 μL、酢酸190 μLを添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して糖結合シリカゲルを得た。

[0036] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.3gを加え、DMAC 30mLに分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 6.8gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで洗浄後、真空乾燥して目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ34.7m²/gであった。

[0037] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0038] 合成例2(比表面積が10ー150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径5 μm、比表面積34m²/g)10gとアミロース1.4gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体250 μL、酢酸190 μLを添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して

糖結合シリカゲルを得た。

[0039] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.3gを加え、DMAC 30mLに分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート6.2gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで洗浄後、真空乾燥して目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ44.7m²/gであった。

[0040] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0041] 合成例3(比表面積が10～150m²/gの範囲内の分離剤の合成)
末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径5μm、比表面積50m²/g)10gとアミロース1.0gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体250μL、酢酸190μLを添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して糖結合シリカゲルを得た。

[0042] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.3gを加え、DMAC 30mLに分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート7.2gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで洗浄後、真空乾燥して目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ48.1m²/gであった。

[0043] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0044] 合成例4(比表面積が10～150m²/gの範囲内の分離剤の合成)
末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径5μm、比表面積30m²/g)10gとアミロース1.0gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体250μL、酢酸190μLを添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して糖結合シリカゲルを得た。

[0045] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.3gを加え、DMAC 30mL

に分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 6.8gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで洗浄後、真空乾燥して目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ $64.0\text{m}^2/\text{g}$ であった。

[0046] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0047] 合成例5(比表面積が $10\sim 150\text{m}^2/\text{g}$ の範囲内の分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径 $5\mu\text{m}$ 、比表面積 $101\text{m}^2/\text{g}$) 10gとアミロース1.0gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体 $250\mu\text{L}$ 、酢酸 $190\mu\text{L}$ を添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して糖結合シリカゲルを得た。

[0048] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.3gを加え、DMAC 30mLに分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 6.8gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで洗浄後、真空乾燥して目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ $82.6\text{m}^2/\text{g}$ であった。

[0049] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0050] 合成例6(比表面積が $10\sim 150\text{m}^2/\text{g}$ の範囲内の分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径 $5\mu\text{m}$ 、比表面積 $100\text{m}^2/\text{g}$) 10gとアミロース0.8gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体 $250\mu\text{L}$ 、酢酸 $190\mu\text{L}$ を添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して糖結合シリカゲルを得た。

[0051] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.3gを加え、DMAC 30mLに分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 8.2gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで

洗浄後、真空乾燥して目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ $128\text{m}^2/\text{g}$ であった。

[0052] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0053] 合成例7(比表面積が $150\text{m}^2/\text{g}$ を超える分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径 $5\mu\text{m}$ 、比表面積 $270\text{m}^2/\text{g}$)10gとアミロース0.7gをDMSO 38mLに70°C下で分散させ、ボランピリジン錯体 $250\mu\text{L}$ 、酢酸 $190\mu\text{L}$ を添加し、窒素雰囲気下20時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMSO、メタノールで洗浄後、真空乾燥して糖結合シリカゲルを得た。

[0054] 得られた糖結合シリカゲルに、4-ジメチルアミノピリジン0.6gを加え、DMAC 30mLに分散し、3,5-ジメチルフェニルイソシアート 10.9gを加え、窒素雰囲気下75°Cで48時間攪拌した。攪拌混合物をグラスフィルターでろ別し、残渣をDMAC、メタノールで洗浄後、真空乾燥して光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法で比表面積測定したところ $200\text{m}^2/\text{g}$ であった。

[0055] 得られた分離剤を長さ15cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0056] 実施例1~6

合成例1~6で得られた分離用カラムを用い、液体クロマトグラフィーにより、ヘキソバルビタールとベンゾインエチルエーテルの光学分離を行った。

[0057] ヘキソバルビタールの分析条件は、移動相:ヘキサン(H)/THF=70/30、流速:1.0mL/分、温度:25°C、検出:254nmで行った。ベンゾインエチルエーテルの分析条件は、移動相:ヘキサン(H)/酢酸エチル(EA)=80/20、流速:1.0mL/分、温度:25°C、検出:254nmで行った。尚、表中の分離係数(α)は以下の式より求めた。

[0058] 分離係数(α)= $k1'/k2'$

但し、 $k1'$ 及び $k2'$ は $k1'=(t1-t0)/t0$ 、 $k2'=(t2-t0)/t0$ を表し、この $t1$ および $t2$ は各光学異性体の溶出時間を示し、 $t0$ はトリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間を示す。結果を表1に示した。

[0059] 比較例1

合成例7で得られた分離用カラムを用い、実施例1と同様の方法でヘキソバルビタールとベンゾインエチルエーテルの光学分離を行った。結果を表1に示した。

[0060] [表1]

	担体	光学異性体用分離剤		
		分離剤の種類	比表面積 (m ² /g)	分離係数 (α)
		ヘキソバルビタール	ベンゾインエチルエーテル	
実施例1	25	合成例1	34.7	2.1
実施例2	34	合成例2	44.7	2.1
実施例3	50	合成例3	48.1	2.1
実施例4	30	合成例4	64.0	2.0
実施例5	101	合成例5	82.6	2.0
実施例6	100	合成例6	128	1.9
比較例1	270	合成例7	200	1.6
				2.3

[0061] 合成例8(比表面積が10—150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

既知の方法で製造したセルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)を、末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径20μm、比表面積18m²/g)に物理吸着にて担持させた充填剤(ポリマー担持率:20重量%)10gを、水/アセトニトリル混合溶媒500mlに懸濁して攪拌した。懸濁液を特表平11-510193号に記載されている方法で45分間UV照射した後、固体を濾取、ポリマーの良溶媒であるテトラヒドロフランで過熱還流洗浄を4回繰り返し、さらにメタノールで洗浄して、未反応ポリマーを取り除き、目的の光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「54m²/g」であった。得られた分離剤を長さ25cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0062] 合成例9(比表面積が10—150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径20μm、比表面積42m²/g)を用いた以外は、合成例8と同様の方法にて光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「82m²/g」であった。得られた分離剤を長さ25cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0063] 合成例10(比表面積が10—150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径20μm、比表面積85m²/g)を用いた以外は、合成例8と同様の方法にて光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「127m²/g」であった。得られた分離剤を長さ25cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0064] 合成例11(比表面積が150m²/gを超える分離剤の合成)

末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径20μm、比表面積259m²/g)を用いた以外は、合成例8と同様の方法にて光学異性体用分離剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「266m²/g」であった。得られた分離剤を長さ25cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー

充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0065] 実施例7～9

合成例8～10で得られた分離用カラムを用い、液体クロマトグラフィーにより、トランスチルベンオキシドとトリフルオロアンスリルエタノールとベンゾインの光学分離を行った。

移動相:ヘキサン/2-プロパノール=9/1、流速:1.0ml/分、温度:25°C、検出:254nmの分析条件で、すべてのサンプルを分析した。

[0066] 比較例2

合成例11で得られた分離用カラムを用い、実施例7～9と同様の方法で、トランスチルベンオキシドとトリフルオロアンスリルエタノールとベンゾインの光学分離を行った。結果を表2に示した。

[0067] [表2]

	分離剤の種類	比表面積(m ² /g)	分離係数(α)		
			トランスチルベンオキシド	トリフルオロアンスリルエタノール	ベンゾイン
実施例7	合成例8	5.4	1.79	2.50	1.39
実施例8	合成例9	8.2	1.69	2.30	1.35
実施例9	合成例10	12.7	1.64	2.12	1.31
実施例10	合成例12	56	1.95	2.71	1.46
実施例11	合成例13	56	1.72	2.45	1.40
比較例2	合成例11	266	1.47	1.74	1.20

[0068] 合成例12 (比表面積が10～150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

既知の方法で製造したセルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)を、末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径20μm、比表面積20m²/g)に物理吸着にて担持させた充填剤(ポリマー担持率:20重量%)10gにスチレン、ジビニルベンゼン及びラジカル発生剤であるアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)の混合物(合計量630mg)を均一に振り掛けた。その後、ゆっくりと攪拌しながら80°C以上の温度で3日間の加熱を行った。

[0069] フラスコにアセトン、100mlを加え、室温下、30分の攪拌後、固体を濾取し、これを3回繰り返した。最後にMeOH、100mlを加え1回の洗浄を行うことで目的の光学異性体

用分離剤を得た(担持量=22.4%)。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「56 m²/g」であった。得られた分離剤を長さ25cmL、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法により充填し分離用カラムを得た。

[0070] 合成例13 (比表面積が10～150m²/gの範囲内の分離剤の合成)

既知の方法で製造したセルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)を、末端にアミノ基を有するシラン処理剤で表面処理されたシリカゲル(平均粒径20 μm、比表面積20m²/g)に物理吸着にて担持させた充填剤(ポリマー担持率:20重量%)10gにスチレン、ジビニルベンゼン及びラジカル発生剤であるアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)の混合物(合計量630mg)を均一に振り掛けた。

100mlの純水に界面活性剤(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンラウリウレート)を10滴えた水溶液に上記固体を分散させ、その後、ゆっくりと攪拌しながら80°C以上の温度で3日間の加熱を行った後、固体を濾取した。得られた固体をフラスコに戻し、アセトン、100mlを加え、室温下、30分の攪拌後、固体を濾取し、これを3回繰り返した。最後にMeOH、100mlを加え1回の洗浄を行うことで目的の光学異性体用分離剤を得た(担持量=18.6%)。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「56 m²/g」であった。

[0071] 実施例10～11

合成例12～13で得られた分離用カラムを用い、液体クロマトグラフィーにより、トランスクルベノキシドとトリフルオロアンスリルエタノールとベンゾインの光学分離を行った。

移動相:ヘキサン/2-プロパノール=9/1、流速:1.0ml/分、温度:25°C、検出:254nmの分析条件で、すべてのサンプルを分析した。結果を表3に示した。

[0072] 合成例14

窒素雰囲気下、公知の方法によって合成したグルコース単位で約0.9から1.0個のトリチル基が反応したトリチルセルロース4.0gを乾燥ピリジンに溶かし、4-メチルフェニルイソシアネート10mlを加えて100°Cで25時間加熱攪拌した。これをメタノール700mlに注ぎ込み、析出した固体を濾取、エタノールで洗浄、乾燥後、濃塩酸入りメタノール(セルロース誘導体1.0gにつき、0.25ml濃塩酸と40mlメタノール)中

で攪拌し、トリチル基を除去した。脱トリチル化されたセルロース誘導体を濾取し、エタノール洗浄、乾燥し、セルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)を得た。

[0073] 上記セルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)をTHFに溶解し、これを不活性シリカゲル(平均粒径7 μm、比表面積28 m²/g)に均一に降りかけ、塗布した。溶剤を留去した後、メタノール洗浄し、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た(ポリマー担持量、20%)。

[0074] 上記のセルロース誘導体が担持されたシリカゲル15gへ、乾燥トルエン70mlを加え、さらにトルエン-2, 4-ジイシシアネート125mg、乾燥ピリジン10ml懸濁液を加えて、110°Cで5時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行いセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲルへの固定化された充填剤を得た。これに乾燥トルエン50ml、乾燥ピリジン50mlを加え、さらに4-メチルフェニルイソシアネート1. 0mlを加えて、110°Cで18時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、その結果セルローストリス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲル上に固定化された充填剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「69 m²/g」であった。

[0075] 合成例15

合成例14で得たセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)をTHFに溶解し、これを不活性シリカゲル(平均粒径7 μm、比表面積2328 m²/g)に均一に降りかけ、塗布した。溶剤を留去した後、メタノール洗浄し、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た(ポリマー担持量、20%)。

[0076] 上記のセルロース誘導体が担持されたシリカゲル15gへ、乾燥トルエン70mlを加え、さらにヘキサメチレンジイソシアネート125mg、乾燥ピリジン10ml懸濁液を加えて、110°Cで5時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行いセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲルへの固定化された充填剤を得た。これに乾燥トルエン50ml、乾燥ピリジン50mlを加え、さらに4-メチルフェニルイソシアネート1. 0mlを加

えて、110°Cで18時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、その結果セルローストリス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲル上に固定化された充填剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「67 m²/g」であった。

[0077] 合成例16

合成例14で得たセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)をTHFに溶解し、これを不活性シリカゲル(平均粒径7 μm、比表面積28 m²/g)に均一に降りかけ、塗布した。溶剤を留去した後、メタノール洗浄し、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た(ポリマー担持量、20%)。

[0078] 上記のセルロース誘導体が担持されたシリカゲル15gへ、乾燥トルエン70mlを加え、さらにジフェニルメタンジイソシアネート125mg、乾燥ピリジン10ml懸濁液を加えて、110°Cで5時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行いセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲルへの固定化された充填剤を得た。これに乾燥トルエン50ml、乾燥ピリジン50mlを加え、さらに4-メチルフェニルイソシアネート1. 0mlを加えて、110°Cで18時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、その結果セルローストリス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲル上に固定化された充填剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「65 m²/g」であった。

[0079] 合成例17

合成例14で得たセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニルカルバメート)をTHFに溶解し、これを合成例pppで用いた不活性シリカゲル(平均粒径7 μm、比表面積23 m²/g)に均一に降りかけ、塗布した。溶剤を留去した後、メタノール洗浄し、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た(ポリマー担持量、20%)。

[0080] 上記のセルロース誘導体が担持されたシリカゲル15gへ、乾燥トルエン70mlを加え、さらにジフェニルメタンジイソシアネート60mg、乾燥ピリジン10ml懸濁液を加えて、110°Cで5時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行いセルロース-6-ヒドロキシ-2, 3-ビス(4-メチルフェニル

カルバメート)がシリカゲルへの固定化された充填剤を得た。これに乾燥トルエン50ml、乾燥ピリジン50mlを加え、さらに4-メチルフェニルイソシアネート1.0mlを加えて、110°Cで18時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノールで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、その結果セルローストリス(4-メチルフェニルカルバメート)がシリカゲル上に固定化された充填剤を得た。この分離剤をBET法(1点法)で比表面積測定したところ「63 m²/g」であった。

[0081] 実施例12～15

合成例14～17で得られた分離用カラムを用い、液体クロマトグラフィーにより、トリフルオロアンスリルエタノール、ナフチルエチルアルコール、コバルトトリスアセチルアセトナート光学分離を行った。結果を表3に示した。

移動相:ヘキサン/2-プロパノール=9/1、流速:1.0ml/分、温度:25°C、検出:254nmの分析条件で、すべてのサンプルを分析した。

[0082] [表3]

	分離剤の種類	比表面積(m ² /g)	分離係数(α)		
			トリフルオロアンスリルエタノール	ナフチルエチルアルコール	コバルトトリスアセチルアセトナート
実施例12	合成例14	69	2.07	1.33	1.24
実施例13	合成例15	67	2.16	1.30	1.33
実施例14	合成例16	65	2.21	1.32	1.34
実施例15	合成例17	63	2.13	1.32	1.40

請求の範囲

- [1] 担体に光学活性高分子化合物が担持された、比表面積が10～150m²／gで、かつ平均粒径が1～100 μ mである光学異性体用分離剤。
- [2] 光学活性高分子化合物が多糖又は多糖誘導体である請求項1記載の光学異性体用分離剤。
- [3] 多糖がセルロース又はアミロースである請求項2記載の光学異性体用分離剤。
- [4] 比表面積が10～100m²／gである請求項1～3のいずれかに記載の光学異性体用分離剤。
- [5] 担体と光学活性高分子化合物が、直接又は間接に化学結合されたものである請求項1～4のいずれかに記載の光学異性体用分離剤。
- [6] 請求項1～5のいずれかに記載した分離剤を光学異性体の分離に用いる用途。
- [7] 請求項1記載した分離剤を光学異性体混合物に接触し、異性体を取り出すことを含む光学異性体を分離する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N30/48, B01J20/24, G01N30/88

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ G01N30/48, B01J20/24, G01N30/88Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-303832 A (Nakano Vinegar Co., Ltd.), 21 November, 1995 (21.11.95), (Family: none)	1-7
X	JP 8-29404 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 02 February, 1996 (02.02.96), (Family: none)	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search
08 June, 2005 (08.06.05)Date of mailing of the international search report
28 June, 2005 (28.06.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int.Cl.⁷ G01N30/48, B01J20/24, G01N30/88

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int.Cl.⁷ G01N30/48, B01J20/24, G01N30/88

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X 21	JP 7-303832 A (株式会社中埜酢店) 1995.11. (ファミリーなし)	1-7
X 02.02	JP 8-29404 A (ダイセル化学工業株式会社) 1996. (ファミリーなし)	1-7

「C欄の続きにも文献が列挙されている。

「パテントファミリーに関する別紙を参照。」

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用す
る文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.06.2005

国際調査報告の発送日

28.06.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

2J 9507

竹中 靖典

電話番号 03-3581-1101 内線 3252